

Eesti Arst 2002; 81 (10): 638–644

# Latsidipiin arteriaalse hüpertensiooni ravis: kirjanduse ülevaade ja kasutamiskogemused Eesti raviasutustes

Igor Põenitõnikov<sup>1</sup>, Tatjana Ėpilova<sup>1</sup>, Aita Graf<sup>1</sup>, Pille Laan<sup>2</sup>, Tiia Piik<sup>2</sup>, Heljo Meresmaa<sup>2</sup>, Tiiu Siim<sup>2</sup>, Svetlana Larina<sup>2</sup>, Reet Polli<sup>3</sup>, Aleksander Stern<sup>3</sup>, Olga Taaler<sup>4</sup>, Marika Paumets<sup>4</sup>, Marianne Laheäär<sup>4</sup> – <sup>1</sup>Eesti Kardioloogia Instituut, <sup>2</sup>Lääne-Tallinna Keskaigla, <sup>3</sup>Viimsi haigla, <sup>4</sup>Põhja-Eesti Regionaalhaigla

## arteriaalne hüpertensioon, kaltsiumiantagonistid, latsidipiin

**Arteriaalse hüpertensiooni (AH) all kannatavate haigete pikaajaliseks raviks kasutatakse tänapäeval mitut gruppi ravimpreparaate. AH ravi esimese valiku preparaatideks, mis sobivad nii mono- kui ka kombineeritud teraapiaks, peetakse diureetikume,  $\alpha$ - ja  $\beta$ -blokaatoreid, AKE inhibiitoreid, AT<sub>1</sub>-retseptorite ja kaltsiumiantagoniste. Artiklis on käsitletud kaltsiumiantagonistide kolme põlvkonna preparaatide antihüpertensiivse toime iseärasusi ning lähemalt kolmanda põlvkonna preparaadi latsidipiini omadusi ja kasutamise kogemusi.**

**Kaltsiumiantagonistid.** Kaltsiumiantagonistide toimemehhanisme, põhiliste gruppide vahelisi erinevusi, samuti erinevusi esimese, teise ja kolmanda põlvkonna preparaatide vahel kirjeldati põhjalikult aastatel 1998 ja 2001 Eesti Kardioloogia Instituudi kaastöölise J. Kaika (1) ning T. Ėpilova ja kaasautorite (2) ülevaateartiklites. Sellepärast on selles ülevaates neid aspekte käsitletud küllaltki lühidalt. Kaltsiumiantagonistide toime on põhjustatud L-tüüpi aeglase kaltsiumikanalite blokaadist, mis takistab kaltsiumioonide sisenemist siinus- ja atrioventrikulaarsõlmede spetsialiseerunud rakkudesse, samuti kardiomiotsüütidesse ning arterite ja arterioolide silelihasrakkudesse. Ca<sup>++</sup> tagab elektriliste ja mehaaniliste protsesside vahelise seose müokardis ning veresoonte silelihasrakkudes. Kaltsiumi defitsiit raku sisemuses põhjustab vasodilatatsiooni ja negatiivset inotroopset efekti, mis tagabki selle rühma preparaatide hüpotensiivse toime.

**Klassifikatsioon.** Tänapäeval kasutatakse kliinilises praktikas kolme põhilist kaltsiumiantagonistide rühma: dihüdropüridiini, benso-

diasepiini ja fenüülalküülamiini derivaate. Esimesed avaldavad rohkem toimet veresoonte silelihaste kaltsiumikanalitele ja viimased südamestruktuuride kaltsiumikanalitele; bensodiasepiini derivaadid jäävad nende kahe vahepeale.

Kaltsiumiantagonistide esimest põlvkonda iseloomustab

- suhteliselt lühike toimeaeg, mis põhjustab ööpäeva vältel arteriaalse rõhu (AR) tuntavaid kõikumisi;
- efekti kiire saabumine, millega kaasneb sümpato-adrenaalsüsteemi järsk reflektorne aktivatsioon ning selliste kõrvalnähtude ilmumine nagu südameklõppimine ja peavalu;
- ettearvamatute reageeringute preparaadivõtmisele, mis on selle plasmakontsentratsiooni ning individidevaheliste ja individidele omaste suurte erinevuste, s.t. variaabluse tagajärg.

Nimetatud puudusi õnnestus osaliselt korvata kaltsiumiantagonistide teise põlvkonna loomisega – need on pikenenud vabanemisajaga (IIA retardvormid) ja uue keemilise koostisega preparaadid, millel kuulub rohkem aega maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks (IIB põlvkond) ning mille poolväljutusaeg on pikem.

Kaltsiumiantagonistide IIB põlvkond erineb peale selle veel preparaatide suure vasoselektiivsuse poolest. Kui verapamiili selektiivsus võrdsustada ühega, siis enamiku IIB põlvkonna preparaatide vasoselektiivsus võrdub 100ga (nisoldipiinil 1000ga) (1). Vaatamata sellele on paljudele teise põlvkonna kaltsiumiantagonistidele iseloomulik kliiniliste efektide raske prognoositavus. Põhjuseks on individidevahelised ja individidele omased passaapikiiruse erinevused mao-sooletraktis, madal biokättesaadavus, preparaatide plasmakontsentratsioonide märgatav kõikumine ja mõju ootamatu lõppemine annustevahelise intervalli vältel, mistõttu kliiniline efekt kaob kiiresti.

### **Kaltsiumiantagonistide III põlvkond.**

Kolmanda põlvkonna kaltsiumiantagonistide omapäraks on ülipikk toimeaeg, s.t omadus toetada AR alanemist kogu 24tunnise perioodi vältel preparaadi ühekordse ööpäevase manustamise korral; samuti toime aeglane algus, millega ei kaasne sümpto-adrenaalsüsteemi aktivatsiooni; ning väikesed erinevused preparaatide maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni vahel vereplasmas. See tagab AR kõikumise üliväikse amplituudi ööpäeva vältel. AR väärtuse annustevahelise muutumiste ulatust kirjeldatakse T : P suhte abil. See kujutab endast protsentides väljendatud suhet kahe suuruse vahel: AR vähima alanemise määra vahel preparaadi jääkontsentratsiooni esinemisel plasmas (T) ja AR maksimaalse alanemise määra vahel preparaadi toime tipp-perioodil (P). Kolmanda põlvkonna kaltsiumiantagonistidel ületab see suhe 50%.

**Latsidipiin** (Lacipil<sup>TM</sup> firmalt Glaxo Smith Kline) esindab aeglaste kaltsiumikanalite III põlvkonna blokaatoreid dihüdropüridiini rühmast. Kasutamisanäidustus on arteriaalne hüpertensioon. Latsidipiin on väga lipofiilne, tänu millele ta akumuleerub hästi erinevates lipiididepoodes, kaasa arvatud rakumembraani lipiidid, ning vabaneb aeglaselt depoost. Sügav deponeeritus määrab ka preparaadi pika, kuni 24 tundi ja

enamgi kestva toimeaaja. Vabanedes aeglaselt depoost, ei kutsu latsidipiin erinevalt klassikalistest kiiretoimelistest dihüdropüridiiniidest esile sümpaatilise närvisüsteemi reflektorset aktivatsiooni (3, 4). Latsidipiini kasutamine ei põhjusta AR järsku langust ööpäeva vältel: suhe T : P on preparaadil keskmiselt 65%, saavutades optimaalse doseerimise korral 94%. Peale selle on latsidipiin vaskulaarselt selektiivne ning negatiivsed krono-, ino- ja dromotroopsed efektid praktiliselt puuduvad (3).

**Antihüpertensiivne efektiivsus.** Kliinilised uuringud tõestasid latsidipiini suurt võimet alandada kõrgeenenud ARI. See võime on võrreldav esimese rea teistesse klassidesse kuuluvate antihüpertensiivsete preparaatide omaga. Preparaadi antihüpertensiivse efektiivsuse platseebo-kontrollitud uuringud hõlmasid mitut tuhandet haiget, kes kannatasid kerge ja mõõduka AH all (3, 7). Lühiajalistes uuringutes (ravi kestus 7 päeva kuni 5 kuud) tehti kindlaks, et monoterapia korral oli minimaalne tõepäraselt AHd alandav latsidipiini annus 2 mg. Preparaadi optimaalne annus, mille puhul AH jäi enamikul haigetest kontrolli alla, oli 4 mg. Üksnes 6,3%-l haigetest tuli AH üle kontrolli saavutamiseks suurendada annust 6 mg-ni, mis on ka Farmaca Esticas maksimaalne lubatud doos. Kogemus näitab, et maksimaalne ööpäevane annus võib olla ka 8 mg (3). Pikaajaline uuring, mis hõlmas üle 2000 AH-haige, kes olid saanud latsidipiini üle ühe aasta, näitas nii süstoolse kui ka diastoolse AR (SAR ja DAR) alanemist vastavalt 20 mm Hg ja 14 mm Hg võrra; tolerantsust hüpotensiivse efekti suhtes välja ei arenenud (8). AR ööpäevasel monitooringul (9) vähenes keskmine päevane SAR 17–35 mm Hg võrra ja DAR 12–21 mm Hg võrra; keskmine öine SAR alaneks 8–31 mm Hg võrra, DAR 6–12 mm Hg võrra. Latsidipiinravi põhjustas nii AR hommikuse tõusu määra kui ka kiiruse vähenemist. Viimaseid tegureid on vaadeldud kui lähtemehhanismi, mis vastutab südame- ja veresoontekatastroofide maksimaalse sageduse eest

sellel ajal ööpäevast. Latsidipiini mõju uurimisel ARile on veloergomeetrilise proovi käigus kindlaks tehtud, et preparaat vähendas SAR tippväärtust keskmiselt 22 mm Hg võrra ja DAR tippväärtust 14 mm Hg võrra (3).

Latsidipiini antihüpertensiivse toime efektiivsust võrreldi kliinilistes uuringutes teiste kaltsiumiantagonistide,  $\beta$ -blokaatorite, AKE inhibiitorite ning diureetikumide efektiivsusega kerge ja mõõduka AH all kannatavatel haigetel (10–13). Latsidipiini hüpotensiivne toime oli nimetatud preparaatidega võrreldav ja isegi mõjusam.

Crepaldi jt andmetel (14) oli vajadus kombineeritud ravi järele latsidipiinravi korral väiksem kui teiste antihüpertensiivsete agensitega ravimise korral. Siiski tuli mõnele patsiendile määrata latsidipiini kombineerituna teiste hüpotensiivsete preparaatidega. Uuringud näitasid, et latsidipiini võib efektiivselt ja ohutult kombineerida tiasiidire diureetikumide,  $\beta$ -blokaatorite, AKE inhibiitorite ja isegi kaltsiumi mittehüdropüridiinsete antagonistidega (15–17).

**Elukvaliteet.** Latsidipiin parandab AH-haigete elukvaliteeti. Võrreldes latsidipiini ja kaptopriili mõju terviseskaalal (*fitness score*), olid latsidipiinil paremad tulemused (18). Eksperimentaalsete uuringute andmed tõestavad, et latsidipiin võib avaldada head mõju elukvaliteedile ja see efekt on osaliselt sõltumatu preparaadi hüpotensiivsest toimest. Võrdlevas uuringus 16 590 AH-haigega, kes kasutasid latsidipiini, ja 16 898 AH-haigega, kes said teisi antihüpertensiivseid preparaate või platseebot, moodustasid südame- ja veresoonte-haigustest tekkinud surma põhjused 1000 haige kohta aastas vastavalt 2,93 ja 4,93 juhtu; teiste põhjustega seotud surmajuhte oli vastavalt 2,34 ja 4,20 juhtu, üldine suremus aga vastavalt 5,27 ja 9,13 juhtu (19).

**Latsidipiin, AH ja ateroskleroos.** Peale antihüpertensiivse toime on latsidipiinil ka antisklerootilised omadused. Preparaadi antisklerootilist toimet seostatakse tema võimega mõjuda

veresoonte seinte aterosklerootiliste muutuste arengu põhilistele mehhanismidele. AR tõusuga seotud mehaaniline pinge põhjustab kiiresti *intima* kahjustuse või endoteeli düsfunktsiooni. AR igasugused ülemäärased kõikumised on ebasoovitavad. Latsidipiin alandab ARi, ning demonstreerides seejuures suhte T : P optimaalseid näitajaid (78–94%, kasutatuna annuses 4–6 mg) (3), silub latsidipiin kogu 24tunnise perioodi vältel aset leidvaid AR kõikumisi ja vähendab sel teel maksimaalselt mehaanilist stressi. Latsidipiini antioksüdantseid omadusi on näidatud katseteseerias *in vitro*. Teatavasti omistatakse LDLC oksüdatiivsele modifitseerimisele tähtsaimat osa aterosklerootilise protsessi arengus. Ilmnes, et latsidipiin ületab oma antioksüdatiivse aktiivsuse poolest teisi kaltsiumantagoniste 10–70 korda, lähenedes oma toimelt sellisele tuntud antioksüdandile nagu E-vitamiin. Peale selle takistab latsidipiin trombotsüütide agregatsiooni, pidurdab monotsüütide ja makrofaagide migratsiooni ning veresoonte silelihasrakkude ja *intima* proliferatsiooni (3).

Hiljutises uuringus “The ELSA Study” (*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*), mis hõlmas üle 2000 AH-haige, võrreldi latsidipiini ja atenolooli hüpotensiivsete dooside mõju varem tuvastatud aterosklerootiliste naastude dünaamikale unearteris, unearteri seina paksuse muutustele ja uute aterosklerootiliste naastude arengule. Uuringus osalejate keskmine vanus oli  $55,6 \pm 7,4$  aastat, AH keskmine kestus  $6,9 \pm 6,2$  aastat. Esmasel läbivaatusel ilmnes ootamatult, et vaid 1% uuringus osalejatest ei leitud unearteri seinas muutusi. 15% uuritustest täheldati *intima-media* paksenemist ja 84%-l haigetest olid tekkinud aterosklerootilised naastud. 4aastase raviperioodi tulemusel alanes SAR üle 20 mm Hg ja DAR üle 15 mm Hg. *Intima-media* paksuse muutused korreleerusid kõige enam AR ööpäevase keskmise väärtusega selle 24tunnisel monitooringul (3). *Intima-media* paksus latsidipiini saanud haigete rühmas, võrreldes atenolooliga ravitud haigetega, suurenes aeglasemalt: vastavalt 0,006 mm aastas, võrreldes 0,015 mm-ga (3).

**Tabel 1. Erineva raskusega arteriaalset hüpertensiooni põdevate haigete hemodünaamika näitajad**

AH raskusaste	Hemodünaamika näitajad	Enne ravi (M ± SD)	Ravi ajal (M ± SD)
Kerge AH (n = 18)	SAR	142,4 ± 10,7	140,8 ± 17,9
	DAR	87,2 ± 7,1	81,4 ± 6,8
	SLS	66,2 ± 5,0	69,0 ± 6,3
Mõõdukas AH (n = 67)	SAR	167,2 ± 12,4	145,0 ± 11,9*
	DAR	94,9 ± 6,9	83,5 ± 8,1*
	SLS	72,6 ± 8,3	70,6 ± 7,8
Raske AH (n = 29)	SAR	196,9 ± 17,1	150,2 ± 18,8*
	DAR	108,8 ± 6,8	86,3 ± 8,3*
	SLS	77,7 ± 9,5	76,3 ± 9,5

\*p < 0,001; SAR – süstoolne arteriaalne rõhk, DAR – diastoolne arteriaalne rõhk, SLS – südame löögisagedus, AH – arteriaalne hüpertensioon. M – keskmine; SD – standardhälve.

## Latsidipiini kasutamise kogemus Eestis.

Antihüpertensiivse toime efektiivsust ning latsidipiini võimalikke kõrvaltoimeid uuriti lühiajalises, 28 päeva kestnud kogemusprogrammis, mis tehti mitmes Tallinna linna ja Harjumaa raviasutuses septembrist 2001 kuni jaanuarini 2002. See töö ei pretendeeri täiemõõtmelise platseebo-kontrollitud kliinilis-farmakoloogilisele uuringule, kuid selles püüti üldistada latsidipiini kasutamise isiklikke kogemusi AH ravis. Haigete keskmine vanus oli  $63,7 \pm 10,0$  aastat; mehi oli 49, naisi 65. Monoteraapiana said preparaati 43 haiget, 71 haigele oli määratud AH kombineeritud ravi. Latsidipiini annused olid järgmised: 2 mg 12 (10,5%) haigel; 4 mg 93-l (81,6%); 6 mg 7-l (6,1%) ja 8 mg 2 (1,8%) haigel. Latsidipiini keskmine annus oli  $3,98 \pm 0,98$  mg.

Tabelis 1 on esitatud andmed AR (mm Hg) ning südame löögisageduse keskmiste suuruste kohta erineva raskusastmega AH-haigetel enne ravi alustamist ja latsidipiinravi foonil.

Arvestamata AH raskusastet, alanes SAR keskmiselt  $25,3$  mm Hg võrra (vastavalt  $170,8 \pm 22,4$ -lt kuni  $145,3 \pm 15,9$ -ni;  $p < 0,001$ ); DAR alanes keskmiselt  $13,2$  mm Hg võrra (vastavalt  $97,5 \pm 10,6$ -lt kuni  $84,2 \pm 8,9$ -ni;  $p < 0,001$ ). SLS enne ravi ja ravi ajal ei muutunud: vastavalt  $73,0 \pm 9,3$  ja  $72,0 \pm 8,7$ .

Monoteraapiana said latsidipiini 50% kerge, 34% mõõduka ja 37% raske AH all kannatavat isikut. Kerge AH korral ei muutunud keskmised SAR ja DAR suurused enne ravi ja ravi ajal oluliselt (SAR

$142,7 \pm 11,3$ -lt kuni  $137,1 \pm 10,2$ -ni; DAR  $90,0 \pm 6,2$ -lt kuni  $85,6 \pm 5,5$ -ni;  $p > 0,05$ ). Mõõduka AH korral keskmine SAR väärtus alanes  $169,4 \pm 9,8$ -lt kuni  $143,4 \pm 12,2$ -ni;  $p < 0,001$ ; DAR alanes  $94,3 \pm 9,1$ -lt kuni  $83,2 \pm 9,2$ -ni;  $p < 0,001$ . Raske AH korral keskmine SAR vähenes  $191,1 \pm 17,8$ -lt kuni  $138,8 \pm 20,1$ -ni;  $p < 0,001$ ; DAR alanes  $110,8 \pm 10,0$ -lt kuni  $84,6 \pm 9,2$ -ni;  $p < 0,001$ . SLS keskmised näitajad enne ravi ja ravi ajal ei erinenud üheski grupis märkimisväärselt. AH raskusastet arvestamata alanes SAR monoteraapia korral keskmiselt  $28,5$  mm Hg võrra ( $169,4 \pm 12,2$ -lt kuni  $140,9 \pm 13,9$ -ni;  $p < 0,001$ ); DAR alanes keskmiselt  $13,5$  mm Hg võrra ( $97,6 \pm 8,5$ -lt kuni  $84,1 \pm 8,4$ -ni;  $p < 0,001$ ). SLS keskmised suurused enne ravi ja ravi ajal seejuures praktiliselt ei muutunud: vastavalt  $72,3 \pm 6,7$  ja  $73,7 \pm 8,8$ ;  $p > 0,05$ .

Juhul kui latsidipiini määrati kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete preparaatidega, ei muutunud kerge AH korral SAR ja DAR keskmised suurused samuti oluliselt (SAR  $142,1 \pm 10,2$ -lt kuni  $144,4 \pm 25,6$ -ni; DAR  $84,4 \pm 8,0$ -lt kuni  $77,1 \pm 8,1$ -ni;  $p > 0,05$ ). Mõõduka AH korral SAR keskmine väärtus alanes  $166,1 \pm 13,7$ -lt kuni  $145,8 \pm 11,7$ -ni;  $p < 0,001$ ; DAR alanes  $95,2 \pm 5,8$ -lt kuni  $83,7 \pm 7,5$ -ni;  $p < 0,001$ . Raske AH korral alanes SAR keskmine väärtus  $200,4 \pm 16,6$ -lt kuni  $157,2 \pm 18,0$ -ni;  $p < 0,001$ ; DAR väärtus langes  $107,6 \pm 5,4$ -lt kuni  $87,4 \pm 7,7$ -ni;  $p < 0,001$ . Nagu monoteraapia korral, ei erinenud SLS keskmised suurused enne ravi ega ravi ajal üheski grupis märkimisväärselt. Arvesse

võtmata AH raskusastet alanes SAR kombineeritud ravi korral keskmiselt 23,3 mm Hg võrra ( $171,8 \pm 14,0$ -lt kuni  $148,5 \pm 15,1$ -ni;  $p < 0,001$ ), DAR alanes keskmiselt 13,2 mm Hg võrra ( $97,0 \pm 5,5$ -lt kuni  $83,8 \pm 7,6$ -ni;  $p < 0,001$ ). Seejuures SLS märkimisväärselt ei muutunud: vastavalt  $73,2 \pm 9,0$  ja  $70,7 \pm 9,0$ ;  $p > 0,05$ .

Antihüpertensiivset efekti hinnati monoterapia korral heaks ja väga heaks 82%-l, rahuldavaks 9%-l haigetest. 9%-l haigetest hinnati latsidipiini toime nõrgaks või mitterahuldavaks. Kombineeritud ravi korral täheldati head ja väga head anti-hüpertensiivset efekti 82%-l juhtudest, rahuldavat 13%-l, nõrka ja mitterahuldavat 5%-l juhtudest.

Kokkuvõttes täheldati latsidipiini head või rahuldavat antihüpertensiivset efekti 93%-l AH-haigetest.

Latsidipiinravi kõrvalnähte täheldati 12 (10,5%) haigel. Põhiliselt olid need lühiajalised ega nõudnud preparaadi manustamise katkestamist. Mõõdukat näopunetust, peavalu, valu epigastraalpiirkonnas, kõhukinnisust ja hüpotooniat märgati pärast preparaadi esimese annuse võtmist, edasise ravi käigus nimetatud nähud möödusid. Kõrvalnähud nõudsid preparaadi manustamise lõpetamist 4 (3,5%) haigel. Preparaadi manustamise lõpetamise põhjused olid järgmised: 1) peavalu ja jalgade turse; 2) püsiv hüpotoonia

isegi pärast ravimi annuse vähendamist; 3) stenokardia-sündroomi progresseerumine; 4) püsiv "kuumusetunne".

Kokkuvõttes hinnati latsidipiini taluvust heaks ja väga heaks 94%-l ning rahuldavaks 2,5%-l haigetest.

Meie kogemus kinnitab, et latsidipiin on antihüpertensiivset efektiivne nii AH kombineeritud kui ka monoterapia korral. Süstoolne arteriaalne rõhk alanes keskmiselt 25,3 mm Hg, diastoolne 13,2 mm Hg võrra. Eesmärgipärane AR alanemine saavutati 93%-l haigetest. AR usaldusväärse alanemise puudumist kerge AH haigetel võib seletada haigete vähesusega nimetatud gruppis ja asjaoluga, et paljudel selle grupi haigetel oli algne AR normi piires; eelnenud ravi muutmine latsidipiinteraapiaks ei avaldanud selle grupi haigetel toimet AR tasemele.

Ligikaudu 2/3 uuringus osalenutest kuulusid eakate vanuserühma (60 aastat ja vanemad, keskmine vanus  $63,7 \pm 10,0$  aastat), kesjuures latsidipiini efektiivsus ja taluvus eakatel ning noorematel haigetel olid võrdsed.

Kõrvalnähte täheldati latsidipiinravi käigus harva, need olid enamasti ajutised ega olnud preparaadi manustamise lõpetamise põhjuseks.

## Kirjandus

1. Kaik J. Dihüdropüridiiniiree kaltsiumiantagonistide rakendamine essentsiaalse hüpertensiooni ravis. Eesti Arst 1998;(4):336–40.
2. Džpilova T. Dihüdropüridiiniiree kaltsiumiantagonistide rakendamise uued võimalused arteriaalse hüpertensiooni ja stenokardia ravis. Eesti Arst 2001;80(6):310–6.
3. Zanetti A. Lacidipine. The monograph. Milan: Adis International; 1997.
4. Gaviraghi G. Lacidipine, a new 1,4-dihydropyridine calcium channel antagonist possessing a potent and long lasting antihypertensive activity. In: Van der Goot H, et al, eds. Trends in Medicinal Chemistry '88. Proceedings of the Xth International Symposium on Medicinal Chemistry; Budapest, August 1988. Amsterdam: Elsevier; 1989. p.675–90.
5. Tcherdakoff P, Investigators of Study LAC-05-91. French large-scale study evaluating the tolerability and efficacy of lacidipine. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25(Suppl 3):27–32.
6. Spieker C, Zidek W. The impact of lacidipine, a novel dihydropyridine calcium antagonists, on carbohydrate and lipid metabolism. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25(Suppl 3):23–6.
7. Palatini P, Penzo M, Guzzardi G, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of antihypertensive treatment: 24-h blood pressure control with lacidipine once a day. J Hypertens 1991;9( Suppl 3):61–6.
8. Leonetti G, Salvi S. A long-term study comparing lacidipine and nifedipine SR in hypertensive patients: safety data. J Cardiovasc Pharmacol 1994;23 (Suppl 5):108–10.

9. Lombardo D, Raimondi F. Efficacy and safety evaluation of lacidipine compared with amlodipine in mild-to-moderate hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23(Suppl 5):98–100.
10. United Kingdom Lacidipine Study Group. A double-blind comparison of the efficacy and safety of lacidipine with atenolol in the treatment of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(Suppl 4):27–30.
11. Chiariello M. A double-blind comparison of the efficacy and safety of lacidipine and hydrochlorothiazide in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(Suppl 4):35–7.
12. Crepaldi G, on behalf of the Cardiovascular Risk in Hypertension' Study (CHRIS) Group. *JAMA Southeast Asia* 1994;2(Suppl):38–43.
13. Leonetti G, Comerio G, Cuspidi C. Evaluating quality of life in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23(Suppl 5):54–8.
14. Lindholm LH, Tcherdakoff P, Zanchetti A. A safety profile of lacidipine: update from a clinical trial database. *Drugs* 1999;57(Suppl 1):27–9.
15. van Amsterdam FTM, Roveri A, Maiorino M, et al. In vitro antioxidants profile of lacidipine. *Eur J Pharmacol* 1990;183:325.
16. van Amsterdam FTM, Roveri A, Maiorino M, et al. Lacidipine: a dihydropyridine calcium antagonist with antioxidant activity. *Free Rad Biol Med* 1992;12:183–7.
17. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997;95(Suppl 6):1464–70.
18. Mancia G, Parati G, Omboni S, et al, on behalf of the ELSA investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in the ELSA study. *Blood Press* 1996;5(Suppl 4):36–8.
19. Zanchetti A. The ELSA: study design and results. In: Hypertension and Atherosclerosis: Results of the ELSA (material of XI<sup>th</sup> European Meeting on Hypertension). Milan; 2001.

## Summary

### Lacidipine – a third generation dihydropyridine type Ca-antagonist for treatment of arterial hypertension

Lacidipine is a highly efficient compound used for treatment of arterial hypertension, which belongs to the group of the third generation dihydropyridine type Ca-antagonists. Being highly vasoselective and having a slow onset of action, and a long-term anti-hypertensive effect, lacidipine can be prescribed for use once a day. The preparation causes no noticeable fluctuations of arterial pressure. Lacidipine has no effect on the level of blood lipids; in fact, an antiatherosclerotic effect has been observed. The preparation is suitable for both monotherapy and combined treatment for different groups of patients suffering from arterial hypertension, incl. elderly patients and patients with weakened kidney function, and even patients who have undergone kidney transplantation. It is also favourable in the case of persons in whom dyslipidemia or diabetes have been diagnosed, as well as in the case of persons suffering from stable angina pectoris, hypertrophy of the left heart ventricle, or moderate systolic or diastolic dysfunction of the left ventricle. Generally, Lacidipine is well tolerated; it rarely causes side effects that force the patient to discontinue its usage.

Within the experimental programme, 3000 patients participated, among them 114 randomly selected patients, suffering from arterial hypertension, were analysed. Lacidipine was prescribed as monotherapy and in combination with other anti-hypertensive preparations; average dosage was 3.98 mg. Good, very good or satisfactory anti-hypertensive effect was observed in 93% of the patients. By the 28<sup>th</sup> day of the treatment, systolic arterial pressure had decreased by 25.3 mm Hg on average, and diastolic pressure had decreased by 13.2 mm Hg on average. Heart rate did not change significantly. The side effects of lacidipine treatment became apparent in 12 (10.5%) patients. The side effects were mainly temporary and did not require discontinuation of the treatment. Lacidipine tolerance was considered good and very good in case of 94% of the patients, and satisfactory in 2.5% of the patients.

Igor Pđenitňnikov  
Tel 6 207 248

## Kommentaar

### Rein Teesalu – Tartu Ülikooli kliinikumi kardioloogiakliiniku juhataja

Dr Psenitsnikovi ja kaasautorite artikkel "Latsidipiin arteriaalse hüpertensiooni ravis: kirjanduse ülevaade, kasutamiskogemused Eesti ravi-asutustes" on huvitav kahest aspektist: esiteks aitab see teadvustada arteriaalse hüpertensiooni ravimise tähtsust ja võimalusi ning teiseks tutvustab põhjalikult dihüdropüridiini Ca-antagonistide üht uut esindajat – latsidipiini. Artikli väärtust tõstab asjaolu, et ei ole piirdutud kirjanduse ülevaatega, vaid esitatud on oma kogemus latsidipiiniga. Ca-antagonistid on kardioloogilises kliinilises praksises ulatuslikku kasutamist leidnud ravimiklass. Eriti sobivad Ca-antagonistid essentsiaalse arteriaalse hüpertensiooniga haigete raviks. Nende populaarsus põhineb efektiivsusel, kasutamise lihtsusel (uuemate esindajate puhul, sh latsidipiin, tuleb ravimit manustada üks kord päevas) ja kõrvaltoimete vähesusel. Vajaduse korral on

Ca-antagonistid hästi kombineeritavad teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Uuemad andmed näitavad, et Ca-antagonistide nagu ka AKE inhibiitorite kasutamisel antihüpertensiivse ravimina toimub vasaku vatsakese hüpertroofia taandareng tunduvalt kiiremini kui diureetikumide ja  $\beta$ -blokaatorite kasutamisel (1). See on Ca-antagonistide ja AKE inhibiitorite kui antihüpertensiivsete ravimite oluline eelis diureetikumide ja  $\beta$ -blokaatorite ees, sest vasaku vatsakese hüpertroofia on südamehaiguste sõltumatu riskitegur. Kolleegide kogemus latsidipiiniga väärib sellega tutvumist.

1. Matos L, Lengyel MM. DRIVE50, a new parameter to characterize regression rate of left ventricular hypertrophy. JACC 2002;39(suppl B):163B.

Rein.Teesalu@kliinikum.ee